

10/538927

PCT/03/15870

Rec'd PCT/PTO 13 JUN 2005

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

11.12.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

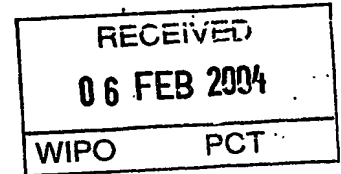
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2002年12月13日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2002-362511

[ST. 10/C]: [JP2002-362511]

出 願 人  
Applicant(s): 藤原 久義

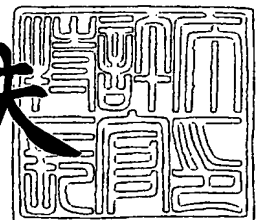


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 1月22日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-3112409

【書類名】	特許願
【整理番号】	022538
【提出日】	平成14年12月13日
【あて先】	特許庁長官殿
【国際特許分類】	A61K
【発明者】	
【住所又は居所】	岐阜県岐阜市長良 3 0 9 1 - 1     合同宿舎六本松住宅 2 - 4 0 2
【氏名】	藤原    久義
【発明者】	
【住所又は居所】	岐阜県岐阜市萱場南 1 - 1 5 - 1 4 - 4 0 7
【氏名】	竹村    元三
【特許出願人】	
【住所又は居所】	岐阜県岐阜市長良 3 0 9 1 - 1     合同宿舎六本松住宅 2 - 4 0 2
【氏名又は名称】	藤原    久義
【代理人】	
【識別番号】	100089705
【住所又は居所】	東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号    新大手町ビル 2 0 6 区    ユアサハラ法律特許事務所
【弁理士】	
【氏名又は名称】	社本    一夫
【電話番号】	03-3270-6641
【選任した代理人】	
【識別番号】	100076691
【弁理士】	
【氏名又は名称】	増井    忠弼

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100075270

【弁理士】

【氏名又は名称】 小林 泰

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100080137

【弁理士】

【氏名又は名称】 千葉 昭男

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100096013

【弁理士】

【氏名又は名称】 富田 博行

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 051806

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 非虚血性心不全治療用医薬組成物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 コロニー刺激因子を有効成分として含有する非虚血性心不全治療用医薬組成物。

【請求項 2】 非虚血性心不全が心筋症の悪化によるものである請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】 心筋症が特発性心筋症である請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】 特発性心筋症が拡張型心筋症である請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】 コロニー刺激因子が顆粒球コロニー刺激因子である請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】 非虚血性心不全の治療に有効な量のコロニー刺激因子を、それを必要とする患者に有効成分として投与することを含む、非虚血性心不全の治療方法。

【請求項 7】 非虚血性心不全治療用医薬組成物を製造するためのコロニー刺激因子の使用。

【請求項 8】 非虚血性心不全の治療に有効な量のコロニー刺激因子及び使用説明書を含む、非虚血性心不全治療用キット。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【発明の属する技術分野】

本発明は、コロニー刺激因子を有効成分として含有する非虚血性心不全治療用医薬組成物に関する。また、本発明は、コロニー刺激因子を投与することを含む非虚血性心不全の治療方法に関する。

【 0 0 0 2 】

【従来の技術】

心不全は、心機能が低下することにより、全身の組織代謝に必要な血液量を駆出できない状態、あるいは、それが心室充満圧の上昇によってのみ可能な状態で

ある（新臨床内科学、医学書院）。虚血性心不全は、代謝に必要な血液を受け取ることができずに酸素不足に陥ることに起因する心不全であり、非虚血性心不全は虚血性心不全以外の心不全である。非虚血性心不全には心筋症の悪化によるものなどがあり、心筋症の例としては、特発性心筋症、2次性心筋症などを挙げることができる。

#### 【0003】

ヒト顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）は顆粒球系造血前駆細胞の分化増殖因子として発見された造血因子であり、生体内では好中球の造血を促進することから、骨髄移植や癌化学療法後の好中球減少症治療剤として臨床応用されている。また、上記作用のほかにもヒトG-CSFは造血幹細胞に作用してその増殖分化を刺激する作用がある。さらに、本発明者らは最近、G-CSFが骨髄中の造血幹細胞を末梢血中に動員し、心筋梗塞巣への移動、心筋細胞への分化を促進させることにより、心筋梗塞後の左室リモデリング及び心不全を軽減させることを報告している（Minatoguchi, S. et al. Circulation, 2002 (in press)）。

#### 【0004】

しかしながら、拡張型心筋症などの心筋症による非虚血性心不全に対し、G-CSFが有効か否かは不明であった。

#### 【0005】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、心筋症の悪化による非虚血性心不全の治療用医薬組成物を提供することを目的とする。

#### 【0006】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、心筋症モデル動物における進行性の心筋線維化、左室リモデリング及び心不全がG-CSFの長期投与により改善されることを見出し、本発明を完成した。

#### 【0007】

すなわち、本発明は、コロニー刺激因子を有効成分として含有する非虚血性心不全治療用医薬組成物を提供する。

また、本発明は、非虚血性心不全の治療に有効な量のコロニー刺激因子を、それを必要とする患者に有効成分として投与することを含む、非虚血性心不全の治療方法を提供する。

#### 【0008】

さらに、本発明は、非虚血性心不全治療用医薬組成物を製造するためのコロニー刺激因子の使用に関するものである。

さらに、本発明は、非虚血性心不全の治療に有効な量のコロニー刺激因子及び使用説明書を含む、非虚血性心不全治療用キットを提供する。

#### 【0009】

##### 【発明の実施の形態】

本発明は、コロニー刺激因子を有効成分として含有する非虚血性心不全治療用医薬組成物に関するものである。非虚血性心不全には、例えば心筋症の悪化によるものがあり、心筋症の例としては、拡張型心筋症、肥大型心筋症及び拘束型心筋症のような特発性心筋症、並びに心筋炎及びサルコイドーシスのような2次性心筋症などが挙げられる。本発明は例えば拡張型心筋症に用いることができる。

#### 【0010】

コロニー刺激因子には、顆粒球コロニー刺激因子、顆粒球単球コロニー刺激因子（GM-CSF）、単球コロニー刺激因子（M-CSF）などがある。本発明においては、例えばG-CSFを用いることができる。

#### 【0011】

本発明の医薬組成物の有効成分としてG-CSFを用いる場合は、どのようなG-CSFでも用いることができるが、高度に精製されたG-CSFが好ましい。具体的には、哺乳動物G-CSF、特にヒトG-CSF又はこれらと実質的に同様の生物学的活性を有するものが挙げられる。G-CSFの由来は特に限定されず、天然由来のG-CSF、遺伝子組換え法により得られたG-CSFなどを用いることができる。遺伝子組換え法により得られるG-CSFは、天然由来のG-CSFとアミノ酸配列が同一のもの（例えば、特公平2-5395号、特開昭62-236488号など）、あるいは該アミノ酸配列中の1又は複数のアミノ酸を欠失、置換及び／又は付加したもので、天然由来のG-CSFと同様の生

物学的活性を有するもの等であってもよい。例えば、部位特異的変異誘発法 (Gotoh, T. et al. (1995) Gene 152, 271-275; Zoller, M.J. And Smith, M. (1983) Methods Enzymol. 100, 468-500; Kramer, W. et al. (1984) Nucleic Acids Res. 12, 9441-9456; Kramer, W. and Fritz H.J. (1987) Methods Enzymol. 154, 350-367; Kunkel, T.A. (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82, 488-492; Kunkel (1988) Methods Enzymol. 85, 2763-2766) などを用いて、G-C-S-F のアミノ酸配列に適宜変異を導入することにより、G-C-S-F と機能的に同等なポリペプチドを調製することができる。また、アミノ酸の変異は自然界においても生じうる。あるアミノ酸配列に対する 1 又は複数個のアミノ酸残基の欠失、付加及び/又は他のアミノ酸による置換により修飾されたアミノ酸配列を有するポリペプチドがその生物学的活性を維持することはすでに知られている (Mark, D. F. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1984) 81, 5662-5666; Zoller, M.L. & Smith, M. Nucleic Acids Research (1982) 10, 6487-6500; Wang, A. et al., Science (1984) 224, 1431-1433; Dalbadie-McFarland, G. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1982) 79, 6409-6413)。

#### 【0012】

したがって、G-C-S-F のアミノ酸配列において 1 又は複数のアミノ酸が変異したアミノ酸配列からなり、G-C-S-F と機能的に同等なポリペプチドもまた本発明の医薬組成物に用いることができる。このようなポリペプチドにおけるアミノ酸の変異数は、通常、30 アミノ酸以内であり、好ましくは 15 アミノ酸以内であり、さらに好ましくは 5 アミノ酸以内 (例えば、3 アミノ酸以内) である。

#### 【0013】

置換変異体においては、アミノ酸側鎖の性質が保存された他のアミノ酸に置換されていることが望ましい。アミノ酸側鎖の性質が保存されたアミノ酸とは例えば、疎水性アミノ酸 (A、I、L、M、F、P、W、Y、V)、親水性アミノ酸 (R、D、N、C、E、Q、G、H、K、S、T)、脂肪族側鎖を有するアミノ酸 (G、A、V、L、I、P)、水酸基含有側鎖を有するアミノ酸 (S、T、Y)、硫黄原子含有側鎖を有するアミノ酸 (C、M)、カルボン酸又はアミド含有側鎖を有するアミノ酸 (D、N、E、Q)、塩基含有側鎖を有するアミノ酸 (R

、K、H)、芳香族含有側鎖を有するアミノ酸(H、F、Y、W)を挙げることができる(括弧内はいずれもアミノ酸の一文字標記を表す)。

#### 【0014】

G-CSFのアミノ酸配列に複数個のアミノ酸残基が付加されたポリペプチドには、G-CSFを含む融合ポリペプチドが含まれる。融合ポリペプチドは、G-CSFと他のポリペプチドとが融合したものであり、このようなポリペプチドも本発明に用いることができる。融合ポリペプチドを作製するには、例えば、G-CSFをコードするDNAと他のポリペプチドをコードするDNAをフレームが一致するように連結してこれを好適な発現ベクターに導入し、好適な宿主で発現させればよい。G-CSFとの融合に付される他のポリペプチドとしては、融合ポリペプチドがG-CSFと同等の生物学的活性を保持する限り特に限定されるものではない。

#### 【0015】

G-CSFのアミノ酸配列を変化させたG-CSF誘導体については既に数多くの報告があるので、これら公知のG-CSF誘導体を用いることも可能である(例えば、USP 5,581,476号、USP 5,214,132号、USP 5,362,853号、USP 4,904,584号など)。

#### 【0016】

さらに、化学修飾したG-CSFを用いることも可能である。化学修飾したG-CSFの例としては、例えば、糖鎖の構造変換・付加・欠失操作を行ったG-CSFや、ポリエチレングリコール等の化合物を結合させたG-CSFなどを挙げることができる(例えば、USP 5,824,778号、USP 5,824,784号、WO 96/11953号、WO 95/21629号、WO 94/20069号、USP 5,218,092号、特開平4-164098号など)。

#### 【0017】

本発明におけるG-CSFは、いかなる方法で製造されたものでもよく、例えば、ヒト腫瘍細胞の細胞株を培養し、これから種々の方法で抽出し分離精製したG-CSF、あるいは遺伝子工学的手法により大腸菌；酵母；チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO細胞)、C127細胞、COS細胞、ミエローマ細胞、



BHK細胞などの哺乳類細胞；昆虫細胞などに産生せしめ、種々の方法で抽出し分離精製したG-CSFなどを用いることができる（例えば、特公平1-44200号公報、特公平2-5395号公報、特開昭62-129298号公報、特開昭62-132899号公報、特開昭62-236488号公報、特開昭64-85098号公報）。

#### 【0018】

本発明の非虚血性心不全治療用医薬組成物には、その投与方法や剤形に応じて必要により、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、保存剤、吸着防止剤、界面活性化剤、希釈剤、賦形剤、pH調整剤、無痛化剤、緩衝剤、含硫還元剤、酸化防止剤等を適宜添加することができる。

#### 【0019】

懸濁剤の例としては、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等を挙げることができる。

#### 【0020】

溶液補助剤としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マグロゴール、ヒマシ油脂肪酸エチルエステル等を挙げることができる。

#### 【0021】

安定化剤としては、デキストラン40、メチルセルロース、ゼラチン、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム等を挙げることができる。

等張化剤としては例えば、D-マンニトール、ソルビット等を挙げることができる。

#### 【0022】

保存剤としては例えば、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール等を挙げることができる。

#### 【0023】

吸着防止剤としては例えば、ヒト血清アルブミン、レシチン、デキストラン、エチレンオキサイド・プロピレンオキサイド共重合体、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリエチレングリコール等を挙げることができる。

#### 【0024】

含硫還元剤としては例えば、N-アセチルシステイン、N-アセチルホモシステイン、チオクト酸、チオジグリコール、チオエタノールアミン、チオグリセロール、チオソルビトール、チオグリコール酸及びその塩、チオ硫酸ナトリウム、グルタチオン、炭素原子数1～7のチオアルカン酸等のスルフヒドリル基を有するもの等が挙げられる。

#### 【0025】

酸化防止剤としては例えば、エリソルビン酸、ジブチルヒドロキシルエン、ブチルヒドロキシアニソール、 $\alpha$ -トコフェロール、酢酸トコフェロール、L-アスコルビン酸及びその塩、L-アスコルビン酸パルミテート、L-アスコルビン酸ステアレート、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、没食子酸トリアミル、没食子酸プロピルあるいはエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム（EDTA）、ピロリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム等のキレート剤が挙げられる。

#### 【0026】

さらには、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩；クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、酢酸ナトリウムなどの有機塩などの通常添加される成分を含んでいてもよい。

#### 【0027】

本発明の非虚血性心不全治療用医薬組成物は、注射剤（皮下、皮内、筋肉内、静脈内、腹腔内など）として、または経皮、経粘膜、経鼻などの投与に適した剤形、又は経口投与に適した剤形（錠剤、カプセル剤、顆粒剤、液剤、懸濁剤など）として投与することが可能であるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0028】

本発明の医薬組成物の投与量、投与回数は対象の疾患患者の病状を配慮して当業者が適宜決定することができ、特に限定されるものではないが、G-CSFの1回の投与量は通常、成人1人当たり $0.1 \sim 100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、好ましくは $1 \sim 10 \mu\text{g}/\text{kg}$ である。投与回数は通常、1週間に1～7日間、1日1回～3回である。

#### 【0029】

本発明のコロニー刺激因子を有効成分として含有する非虚血性心不全治療用医薬組成物は、非虚血性心不全の治療や予防に有効である。

また、本発明のキットは、コロニー刺激因子、および適宜医薬的に許容できる1種類以上の適当な担体等、並びに使用説明書等を含む。

#### 【0030】

以下の実施例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに何ら限定されるものではない。

#### 【0031】

##### 【実施例】

心筋症モデル動物を用いて、G-CSF投与が心筋症による心不全の進行を予防するか否かの検討を行った。

#### 【0032】

##### (1) 実験方法

##### 心不全モデル動物及びG-CSF投与方法:

UM-X7. 1心筋症ハムスターは $\delta$ -sarcoglycan遺伝子欠損動物であり (Sakamoto A. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997, 94: 13873-13878)、生後4週令より心筋細胞の脱落が始まる (Jasmin G. et al., Muscle Nerve 1982, 5: 20-25)。その後、進行性に多発性の脱落巣が形成され線維化が著明となり、心拡大、心収縮力の低下をきたして心不全死に至る。自然経過では30週令での生存率は約50%である。

#### 【0033】

生後15週令の雄UM-X7. 1心筋症ハムスター16匹に、 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ のG-CSFを連続5日間皮下注射し、2日間休薬するという投与パタ

ーンを30週令まで15週間継続した。コントロールとして同週令の雄UM-X 7. 1ハムスター15匹に生理食塩水を同様に皮下注射した。両群にて生存率を比較し、30週令時に血行動態、組織学的及び生化学的評価を行った。

#### 【0034】

さらに心筋への骨髓細胞の動員及びその心筋細胞への分化の有無をみるために以下の実験を行った。生後15週令の雄UM-X 7. 1ハムスターの大腿骨から骨髓細胞を採取し、これをDiI色素で標識した後、骨髓腔に再移植した。G-CSFまたは生理食塩水（各n=6）を上記方法で投与した後、2週間後に心筋の組織学的検討を行った。

#### 【0035】

##### 血行動態評価：

超音波診断装置SSD-2000（Aloka社製）を用いて心エコーにて評価した。

##### 組織学的評価：

10%ホルマリン固定・パラフィン包埋された心室の輪切り切片（4  $\mu$ m）をマッソン・トリクローム染色して心筋の線維化領域を同定し、イメージアナライザーLuzex-F（NIRECO社製）で定量解析した。

##### 生化学的評価：

ゼラチンザイモ電気泳動法にて心筋組織のマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）の活性を調べた。

##### 共焦点レーザー顕微鏡：

DiI標識骨髓細胞の再移植を受けた動物の心筋凍結切片（6  $\mu$ m）に、 $\alpha$ -sarcomeric actinにて蛍光免疫染色を施し、共焦点レーザー顕微鏡（Zeiss社製）で観察した。

##### 免疫組織科学：

心筋組織の4  $\mu$ mパラフィン切片上で、ABCキット（Vector社製）を用いて抗 $\delta$ -sarcoglycan抗体による免疫染色を行った。

##### 統計：

数値は平均±標準誤差で表示した。2群間数値の比較はStudent t-testで、生存率比較はKaplan-Meier法で行った。p<0.05を統計学的有意とした。

## 【0036】

## (2) 結果

生存率:

30週令におけるG-CSF投与群の生存率は100%、コントロール群では53%であり、G-CSF投与は有意な生存率の改善をもたらした ( $p < 0.01$ )。

血行動態並びに左室リモデリング:

心エコー評価により、G-CSF投与群において左室駆出率 (ejection fraction, EF)、左室内径短縮率 (%fraction shortening, %FS) の有意な改善が認められ、左室収縮能の改善がみられた。また、左室拡張末期径 (LVEDD)、左室収縮末期径 (LVESD) とともに、コントロール群に比しG-CSF投与群において有意に縮小しており、左室リモデリングの抑制がみとめられた (表1)。

剖検時の臓器重量測定により、両群で体重の差はなかったが、心・体重比、肺・体重比はG-CSF投与群において有意に小さかった (表1)。

## 【0037】

## 【表1】

血行動態、及び左室リモデリングのパラメータの比較

	コントロール群	G-CSF群	p value
EF (%)	29.4 ± 10.6	42.6 ± 9.2	<0.0001
%FS (%)	12.0 ± 4.8	18.2 ± 4.7	0.0001
LVEDD (mm)	7.7 ± 1.1	6.8 ± 0.8	0.0038
LVESD (mm)	6.8 ± 1.2	5.6 ± 0.8	0.0001
体重 (g)	130 ± 16	132 ± 11	
心・体重比	0.41 ± 0.04	0.36 ± 0.05	0.0134
肺・体重比	0.82 ± 0.35	0.56 ± 0.10	0.0106

## 【0038】

左室線維化:

左室における線維化面積率は、コントロール群 ( $20.2 \pm 6.5\%$ ) に比し G-C S F 投与群 ( $8.6 \pm 4.0\%$ ) において有意に縮小していた ( $p < 0.0001$ ) (図1)。

ゼラチンザイモ電気泳動法により、コントロール群に比し G-C S F 群の心筋組織において MMP-2 及び MMP-9 の活性の上昇が認められた (データは示していない)。

骨髄細胞の心筋細胞への分化:

共焦点レーザー顕微鏡下、G-C S F 群の心筋組織において D i I 陽性かつ  $\alpha$ -sarcomeric actin 陽性細胞、すなわち、骨髄細胞由来の心筋細胞が認められた (図2)。

 $\delta$ -sarcoglycan:

心筋組織における  $\delta$ -sarcoglycan の発現は両群ともに認められなかった (データは示していない)。

## 【0039】

## (3) 考察

上記のように、心筋症モデル動物に G-C S F を長期投与することにより、進行性の心筋線維化、左室リモデリング及び心不全が改善された。このような G-C S F の有効性の機序として、少なくとも以下の4点の可能性が考えられる。

## 【0040】

- 1) 骨髄細胞の心筋組織への動員・心筋細胞への分化による心筋再生作用
- 2) 心筋細胞脱落抑制作用
- 3) 心筋の線維化抑制作用
- 4) 抗サイトカイン作用

## 【0041】

- 1) の G-C S F による心筋再生の可能性は、共焦点レーザー顕微鏡下に、D i I 色素標識された骨髄細胞由来の細胞で  $\alpha$ -sarcomeric actin 陽性の細胞 (す

なわち心筋細胞)がG-C S F群の心筋組織にみられたことから明らかである。

【0042】

2)の心筋細胞脱落抑制作用すなわち心筋細胞保護作用は、左室線維化面積率の縮小から明らかなように、G-C S F群で心筋細胞脱落巣が小さいことから十分に推測される。

【0043】

3)のG-C S Fによる抗線維化作用は図1から明らかである。さらにG-C S F群の心筋におけるMMPの活性が上昇していたことから、G-C S FはMMP活性の上昇を介してコラーゲン線維の分解を促進し、抗線維化作用を呈している可能性が考えられる。

【0044】

心不全においては腫瘍壊死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )やインターロイキン6 (IL-6)などのサイトカインの血中濃度が上昇することが知られているが、特にTNF- $\alpha$ は心機能抑制作用を有することが明らかである (Meldrum DR., Am. J. Physiol. 1998, 274: R577-R595)。G-C S Fはこれらのサイトカインを抑制し、心機能を改善している可能性が推察される。

したがって、G-C S Fがヒトの拡張型心筋症に有効であることを示している。

【0045】

【発明の効果】

コロニー刺激因子を長期投与することにより、心筋症の悪化による非虚血性心不全を治療することが可能である。

【図面の簡単な説明】

【図1】 心室輪切り切片をマッソン・トリクローム染色した標本の顕微鏡写真である。(A)はコントロール群、(B)はG-C S F群を示す。青に染色された領域(矢印)が線維化領域である。

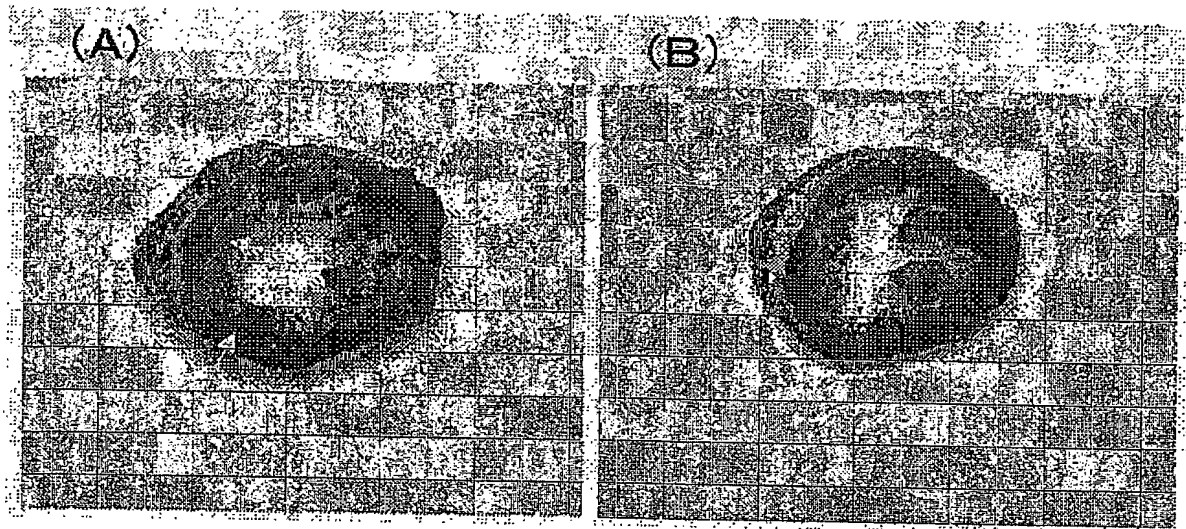
【図2】 共焦点レーザー顕微鏡で観察した骨髓細胞由来心筋細胞の顕微鏡写真である。(A)はDiI標識した骨髓細胞を示し(赤、矢印)、(B)は核染色(青、太矢印)、(C)は $\alpha$ -sarcomeric actin染色された心筋細胞(緑)

を示す。(D)は(A)～(C)をまとめて示している。スケールは $20\mu\text{m}$ である。

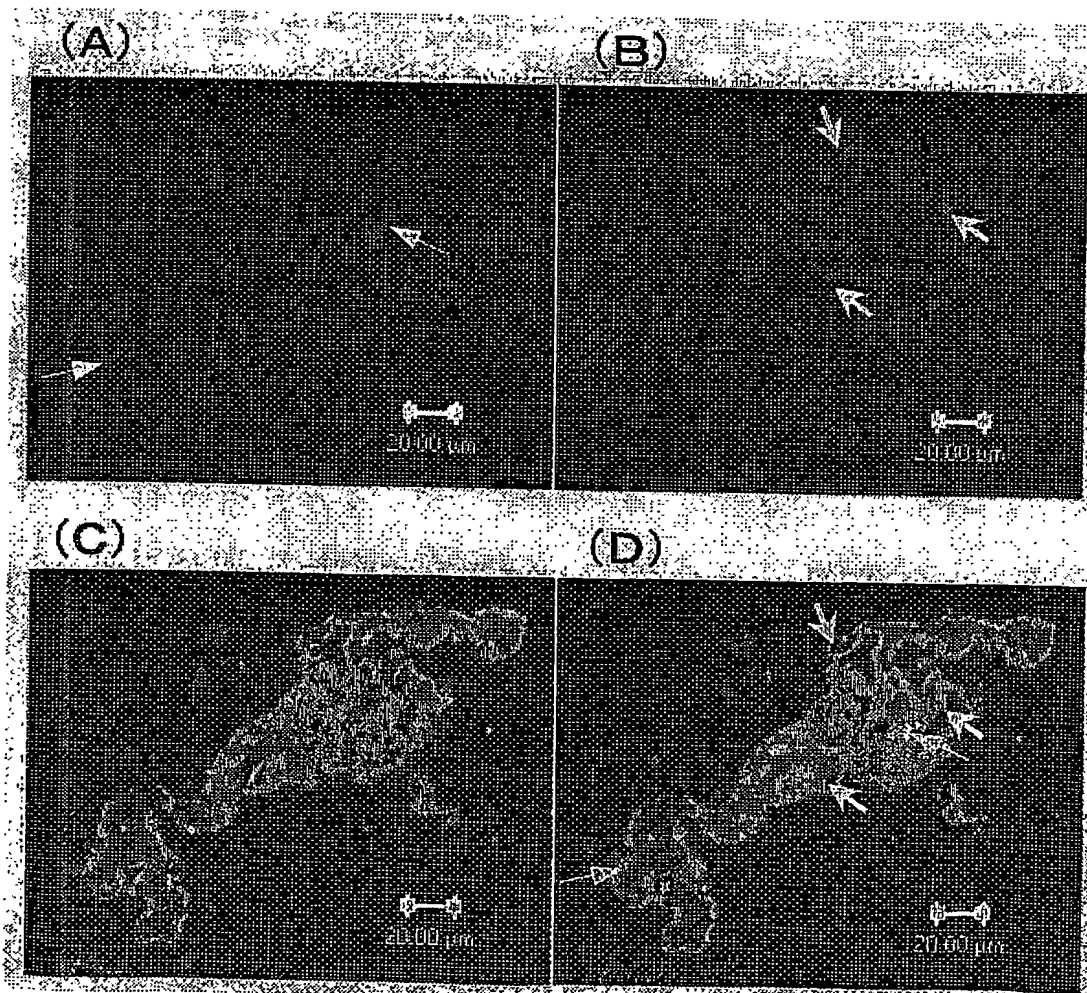


【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 心筋症の悪化による非虚血性心不全を治療するための医薬組成物を提供すること。

【解決手段】 コロニー刺激因子を長期投与することにより、進行性の心筋線維化、左室リモデリング及び心不全が改善される。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 2 - 3 6 2 5 1 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 5 0 2 4 5 1 3 8 4 ]

1. 変更年月日

2 0 0 2 年 1 2 月 1 3 日

[変更理由]

新規登録

住 所

岐阜県岐阜市長良 3 0 9 1 - 1 合同宿舍六本松住宅 2 - 4 0

2

氏 名

藤原 久義